

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. September 2002 (26.09.2002)

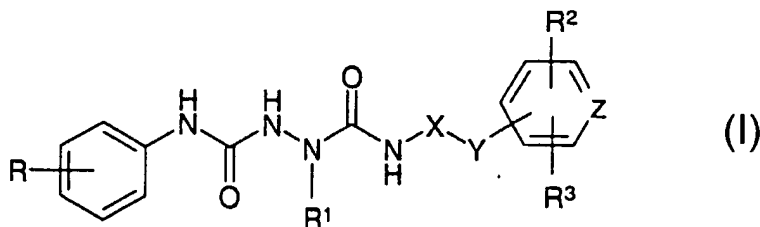
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/074735 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C 275/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/02095**
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Februar 2002 (27.02.2002)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:  
101 13 402.9 20. März 2001 (20.03.2001) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEDERSKI, Werner** [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). **CEZANNE, Bertram** [DE/DE]; Goethestr. 47, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Str. 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **TSAKLAKIDIS, Christos** [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE). **GLEITZ, Johannes** [DE/DE]; Liebigstr. 26, 64293 Darmstadt (DE). **BARNES, Christopher** [GB/DE]; Alleestr. 21, 65812 Bad Soden (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **BIURETHANE DERIVATIVES**

(54) Bezeichnung: **BIURETHANDERIVATE**

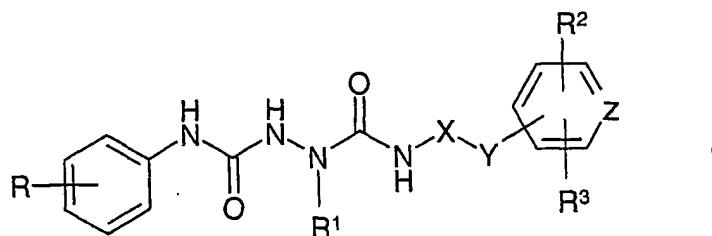


(57) Abstract: Novel compounds of formula (I), where X, Y, Z, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meanings given in claim 1 are inhibitors of the coagulation factor Xa and may be used for prophylaxis and/or therapy of thromboembolic diseases and for the treatment of tumours.

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel I worin X, Y, Z, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

## Biurethanderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R H, Hal oder CN,

R<sup>1</sup> H, A oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

R<sup>2</sup> H oder Hal,

R<sup>3</sup> H, unsubstituiertes oder einfach durch SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NHA oder  
SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> substituiertes Phenyl  
oder Het,

X (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

Y fehlt oder Piperidin-1,4-diyl,

Z CH oder N,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, Phenyl, A,  
OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>,  
CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCHO, NACHO, NHCOA, NACOA, NHSO<sub>2</sub>A,  
NASO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA oder SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>  
substituiertes Phenyl,

Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen  
Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der  
unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff,  
Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA,  
CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCHO, NACHO, NHCOA, NACOA,  
NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA oder SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>  
substituiert sein kann,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
5 Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.  
10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.  
15

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.  
20

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

30 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.  
35 Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B.

aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

5 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungs-  
gemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der  
aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa,  
oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa,  
10 Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der  
Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von  
15 Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere,  
die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine  
Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen  
Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die  
Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

20 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode  
von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin  
25 gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze  
greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein  
und hemmen so die Entstehung von Thromben.

30 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen  
Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und  
antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-  
Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.  
35

Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223 beschrieben.

5 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.

10 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

15 Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.

20 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

25 Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 12089-12094 beschrieben.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

5 Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

10 Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;  
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);  
15 B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);  
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92.

20 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle  
25 Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller  
30 Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur  
35 Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

5 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden  
10 weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich  
15 Arthritis, sowie Diabetes.

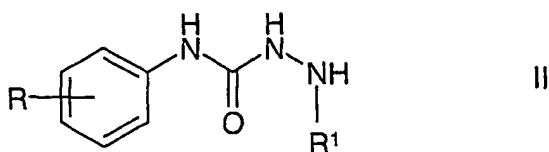
Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem  
20 "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

25 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-  
30 Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I  
35 nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

eine Verbindung der Formel II



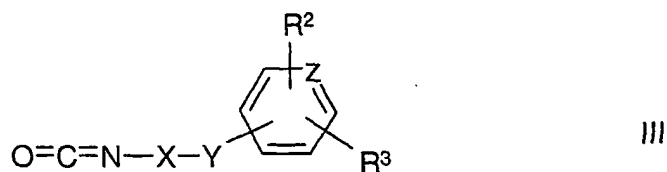
5

worin

R und R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10

mit einer Verbindung der Formel III



15

worin

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

30

35



Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

5 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

10 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

20 Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht  
25 ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner  
30 auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt  
35 z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

5

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen,

10 Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Ph bedeutet Phenyl, Me Methyl, Et Ethyl,

15

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Benzyl.

R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise H, F oder Cl.

20

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise einfach durch SO<sub>2</sub>A substituiertes Phenyl oder Het.

Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

25

weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido,

30

Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Ar bedeutet besonders bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OH oder Methoxy substituiertes Phenyl.

35

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin  
5 bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter  
15 bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

20 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-

35

5 Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethyldioxyphenyl, 3,4-Ethyldioxyphenyl, 3,4-(Difluormethyldioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methyldioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

10 Het bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

15 Het bedeutet insbesondere einen ein- oder zweifach durch Carbonyl-sauerstoff substituierten einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen. Het bedeutet besonders bevorzugt z.B. Pyridyl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-20 piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl oder 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl.

25 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

30 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen  
35 und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- in Ia  $R^1$   $(CH_2)_nAr$  bedeutet;
- 5 in Ib  $R^1$   $(CH_2)_nAr$  und  
 Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes  
 Phenyl  
 bedeuten;
- 10 in Ic  $R^1$   $(CH_2)_nAr$ ,  
 Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes  
 Phenyl,  
 $R^2$  H,  
 15 bedeuten;
- in Id  $R^1$   $(CH_2)_nAr$ ,  
 Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes  
 Phenyl,  
 20  $R^2$  H,  
 $R^3$  einfach durch  $SO_2A$  oder  $SO_2NH_2$  substituiertes Phenyl  
 oder Het  
 bedeuten;
- 25 in Ie  $R^1$   $(CH_2)_nAr$ ,  
 Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes  
 Phenyl,  
 30  $R^2$  H,  
 $R^3$  einfach durch  $SO_2A$  oder  $SO_2NH_2$  substituiertes Phenyl  
 oder Het,  
 35 Het einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Hetero-  
 cyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der  
 unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch  
 Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann,

bedeuten;

in If  $R^1$   $(CH_2)_nAr$ ,  
 Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes  
 5 Phenyl,  
 $R^2$  H,  
 $R^3$  einfach durch  $SO_2A$  oder  $SO_2NH_2$  substituiertes Phenyl  
 oder Het,  
 10 Het Pyridyl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-  
 1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-  
 yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
 piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-  
 15 oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-  
 yl, 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl oder 2-Methoxy-6-oxo-  
 piperazin-1-yl

bedeuten;

20 in Ig Het einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Hetero-  
 cyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der  
 unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch  
 Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann,  
 25 bedeutet;

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereo-  
 isomeren.

30 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-  
 stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,  
 wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,  
 Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)  
 35 beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-  
 nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch

von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10 Verbindungen der Formel I, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0°  
15 und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

20 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether  
25 (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder  
30 Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

35 Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

5

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$  umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

10

15

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.

20

25

Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

30

35



5 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

10 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

15 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in  
20 enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

25 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch  
30 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte  
35 Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder

alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/  
Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen  
der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-  
stellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chem-  
ischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem  
festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gege-  
benenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen  
10 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens  
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren  
15 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in  
allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen,  
20 enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer  
physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veteri-  
närmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder  
25 anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),  
parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzyl-  
alkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine,  
30 Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.  
Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,  
Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen An-  
wendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugs-  
weise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen  
35 oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder

oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- 5 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

10 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer

15 Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

25 Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,

30 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls

35 erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit

Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

5

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

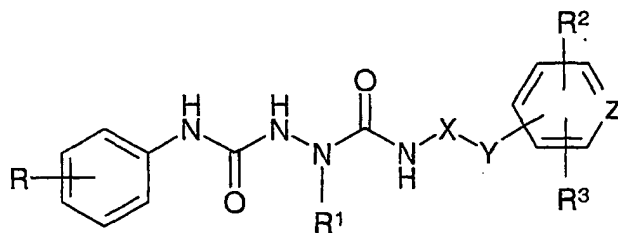
ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$  (wenn nichts anderes angegeben)

10

### Beispiele

Verbindungen der Formel I

15



I

20

Tabelle 1

25

Nr.	R	R <sup>1</sup>	X	Y	Z	R <sup>3</sup>	F. [°C]
1	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-Oxo-piperidin-1-yl	165-170
2	4-Cl	4-Cl-Ph	-	-	CH	2-Oxo-piperidin-1-yl	170-175
3	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-Methyl-sulfonylphenyl	>250
4	4-Cl	Ph	-	-	CH	2,6-Dioxo-piperazin-1-yl	
5	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-Oxo-piperazin-1-yl	

35

5

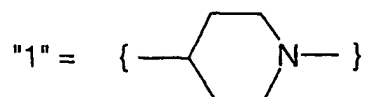
10

15

20

6	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl,	
7	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl	
8	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl	
9	4-CN	Ph	-	-	CH	2-Oxo-piperazin-1-yl	
10	4-CN	Ph	-	-	CH	2-Oxo-piperidin-1-yl	
11	4-CN	Ph	-	-	CH	3-Oxo-morpholin-4-yl	
12	4-Cl	Ph	-	-	CH	3-Oxo-morpholin-4-yl	
13	4-Cl	Ph	CH <sub>2</sub>	-	CH	2-Oxo-1 <i>H</i> -pyridin-1-yl,	
14	4-Cl	Ph	CH <sub>2</sub>	-	CH	2-Oxo-piperidin-1-yl	
15	4-Cl	Ph	CH <sub>2</sub>	"1"	N	H	
16	4-Cl	Ph	-	-	CH	2-Oxo-azepan-1-yl	

25

Ph = Phenyl; R<sup>2</sup> = H;

30

Beispiel 1

Herstellung der Verbindung Nr. 1

N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidyl)-phenylamino-carbonyl]-N'-phenylhydrazin

35

1.1 Eine Lösung von 9,83 g Phenylhydrazin in 100 ml THF wird unter Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 15,35 g 4-Chlorphenylisocyanat in 50 ml THF versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 25,1 g N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-phenylhydrazin ("AA"), EI 277, F. 187-189.

1.2 Eine Lösung von 50 mg 1-(4-Aminophenyl)-piperidin-2-on (hergestellt aus 1-(4-Nitrophenyl)-piperidin-2-on durch Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator) in 5 ml THF wird unter Stickstoffatmosphäre mit 0,032 ml Trichlormethylchlorformiat versetzt und anschließend 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man erhält 1-(4-Isocyanato-phenyl)-piperidin-2-on ("AB").

1.3 Zu der Lösung, die "AB" enthält, gibt man 78,4 mg "AA", erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß und arbeitet wie üblich auf. Man erhält 105 mg N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidyl)-phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin, EI 478, F. 165-170° (Zersetzung).

Die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen werden analog hergestellt.

#### Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 2

Nr.	F. [°C]	FXa- IC <sub>50</sub> [nM/L]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [nM/L]
1	165-170	180,0	91,0
2	170-175	670,0	340,0
3	>250	390,0	190,0

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

- 5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.
- 10

**Beispiel B: Suppositorien**

- 15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

- 20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.
- 25

**Beispiel D: Salbe**

- 30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

35



Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

30

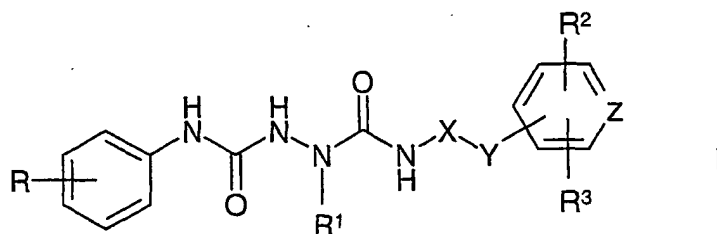
35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

R H, Hal oder CN,

R<sup>1</sup> H, A oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar,

R<sup>2</sup> H oder Hal,

R<sup>3</sup> H, unsubstituiertes oder einfach durch SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NHA oder SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> substituiertes Phenyl oder Het,

20

X (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

Y fehlt oder Piperidin-1,4-diyl,

Z CH oder N,

25

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, Phenyl, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCHO, NACHO, NHCOA, NACOA, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA oder SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub> substituiertes Phenyl,

30

Het einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCHO,

35

- 5 NACHO, NHCOA, NACOA, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, CHO, COA,  
SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA oder SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome  
und/oder durch –CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-  
Atome durch F ersetzt sein können,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2  
10 bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 15 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  
R<sup>2</sup> H bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
20 Verhältnissen.
- 25 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin  
R<sup>1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 30 4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin  
R<sup>1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar und  
Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
35 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  
R<sup>1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar,  
Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
5 R<sup>2</sup> H,  
bedeuten;  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
10 Verhältnissen.
6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  
R<sup>1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar,  
15 Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
R<sup>2</sup> H,  
R<sup>3</sup> einfach durch SO<sub>2</sub>A oder SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> substituiertes Phenyl oder  
Het  
bedeuten;  
20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 25 7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  
R<sup>1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar,  
Ar unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
R<sup>2</sup> H,  
30 R<sup>3</sup> einfach durch SO<sub>2</sub>A oder SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> substituiertes Phenyl oder  
Het,  
Het einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Hetero-  
cyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert  
oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder  
35 OA substituiert sein kann,  
bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

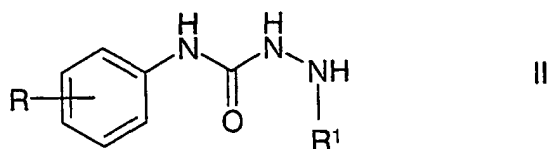
- 5        8. Verbindungen nach Anspruch 1, worin  
       $R^1$       $(CH_2)_nAr$ ,  
      Ar     unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl,  
       $R^2$      H,  
10         $R^3$      einfach durch  $SO_2A$  oder  $SO_2NH_2$  substituiertes Phenyl oder  
              Het,  
      Het    Pyridyl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-  
              pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-  
15        Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-  
              piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-  
              3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl, 2-Hydroxy-  
              6-oxo-piperazin-1-yl oder 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl  
20        bedeuten;  
      sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
      Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
      Verhältnissen.
- 25        9. Verbindungen nach Anspruch 1-5, worin  
      Het    einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Hetero-  
              cyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert  
              oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder  
30        OA substituiert sein kann,  
      bedeutet,  
      sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
      Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
35        Verhältnissen.
10. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

- 5 N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidyl)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidyl)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-4-chlorphenylhydrazin,  
N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-methylsulfonylphenyl)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
10 N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2,6-dioxo-1-piperaziny)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-piperaziny)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-*H*-pyridin-1-yl)-  
15 phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-hydroxy-6-oxo-1-  
piperaziny)-phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-methoxy-6-oxo-1-  
piperaziny)-phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
20 N-(4-Cyanphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-piperaziny)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
N-(4-Cyanphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidyl)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
25 N-(4-Cyanphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-  
phenylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
30 N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-*H*-pyridin-1-yl)-  
phenylmethylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[4-(2-oxo-1-piperidyl)-  
phenylmethylaminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,  
35 N-(4-Chlorphenylaminocarbonyl)-N'-[1-(pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-  
aminocarbonyl]-N'-phenylhydrazin,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-9 sowie ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 eine Verbindung der Formel II



15

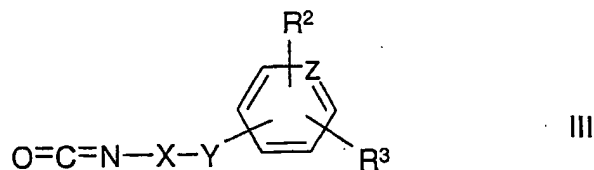
worin

R und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

mit einer Verbindung der Formel III

25



III

worin

- 30 R², R³, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umsetzt, und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

35

12. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 5 13. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 10 14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 15 15. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 20 mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 25 16. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 30 17. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 35 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und



(b) einer wirksamen Menge eines weiteren  
Arzneimittelwirkstoffs.

- 5 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder  
mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder ihrer pharmazeutisch  
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich  
deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,  
10 myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie,  
Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio  
intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder  
Tumormetastasen,  
15 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

20

25

30

35